

La tubercolosi resistente ai farmaci



Fabio Capello

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì.

La tubercolosi resistente o multiresistente ai farmaci è un problema di salute individuale e pubblica che coinvolge un numero elevato di bambini in tutto il mondo con una mortalità che può raggiungere il 20% dei pazienti. Nei casi a più elevata resistenza il trattamento è complesso, prolungato e con schemi terapeutici non ben definiti e mutuati quasi sempre dall'esperienza sull'adulto. L'efficacia terapeutica dipende strettamente dall'individuazione delle sensibilità dei micobatteri ai farmaci e dalla tempestività e correttezza del trattamento.

Drug- and multidrug-resistant tuberculosis (DR-TB) is an individual and public health issue that involves a great number of children worldwide with a mortality up to 20%. DR-TB treatment is difficult, prolonged and with therapeutic regimens not well defined and often derived from experience in adult patients. Efficacy of DR-TB therapy mainly relies on identification of the drug-sensitivity of mycobacteria and on prompt and appropriate choice of treatment.

La tubercolosi (TB) è, ancora oggi, una delle principali cause di morte in tutto il mondo, con circa 10 milioni di nuovi casi ogni anno, 1 milione dei quali sono bambini [1]. Nonostante l'intento dichiarato del WHO sia l'eradicazione della malattia, la circolazione del micobatterio continua a essere elevata; in particolare nei Paesi in via di sviluppo il ritardo nella diagnosi e nell'inizio della terapia e la scarsa compliance ai regimi terapeutici protratti rimangono ancora problematiche molto rilevanti. Proprio la scarsa aderenza e l'abbandono del trattamento contribuiscono, tra l'altro, allo sviluppo delle resistenze ai farmaci antitubercolari di prima linea.

Lo sviluppo di micobatteri resistenti ai più comuni chemioterapici sta diventando "un problema nel problema". Nel corso del 2016 sono stati registrati in tutto il mondo 490.000 nuovi casi di tubercolosi multiresistente (MDR-TB) ai farmaci, di cui circa il 6% con forme estensivamente resistenti (XDR-TB). I pazienti posti in terapia per MDR-TB sono stati circa 130.000. Le morti attribuite a queste forme di malattia ammontano a circa 240.000 [2]. Il 47% dei casi di MDR-TB si concentra in India, Cina e Russia (Figura 1). Solo nel 54% dei pazienti con MDR-TB si ottiene un successo terapeutico; percentuale che scende al 30% per le forme estensivamente resistenti.

I bambini affetti da TB sono circa il 10-15% del totale [3], con un'incidenza stimata di 25.000-30.000 nuovi casi di MDR-TB ogni anno [4] e una prevalenza intorno ai 2.000.000 di casi nel mondo [5]. La mortalità in età pediatrica è pari al 20% e nel 6% dei casi si tratta di bambini che

hanno ricevuto un adeguato regime terapeutico [4].

In Europa, dal 2007 al 2015, sono stati segnalati circa 19.000 nuovi casi di TB in bambini di età inferiore ai 15 anni; oltre il 10% aveva una qualche forma di resistenza e circa il 3% una MDR-TB. La maggior prevalenza di forme resistenti si registra in Gran Bretagna, Germania, Romania, Svezia e Repubbliche baltiche [6].

La tubercolosi resistente ai farmaci (drug resistant, DR-TB)

In base ai test di sensibilità in vitro ai farmaci antitubercolari, il WHO identifica alcune forme di resistenza al trattamento:

- resistenza all'isoniazide
- resistenza alla rifampicina (RR-TB)

- resistenza a più di un farmaco di prima linea in cui almeno uno tra isoniazide e rifampicina sono sensibili (TB poliresistente)
- resistenza a più di un farmaco (TB multiresistente o MDR-TB)
- resistenza estensiva ai farmaci antitubercolari (XDR-TB) [7].

Il recente aggiornamento [8] del WHO sul trattamento delle forme multiresistenti fornisce alcune importanti indicazioni, in particolare sull'uso degli schemi abbreviati di trattamento e sulle associazioni terapeutiche da utilizzare quando si sospetta una resistenza a farmaci di seconda linea. In linea di principio, la presenza di un micobatterio multiresistente nei bambini è sempre secondaria al contagio da parte di un adulto a sua volta affetto da tubercolosi multiresistente. La DR-TB dovrebbe quindi essere sempre considerata quando un bambino sintomatico è stato a contatto con un caso noto. È questo un dato anamnestico importante perché i bambini affetti da DR-TB dovrebbero essere individuati e trattati precocemente, considerata l'aumentata morbilità e mortalità in questo gruppo di pazienti e il rilevante rischio di insuccesso terapeutico.

È bene quindi sospettare una forma resistente o multiresistente quando:

- c'è un contatto noto con un altro paziente con DR-TB

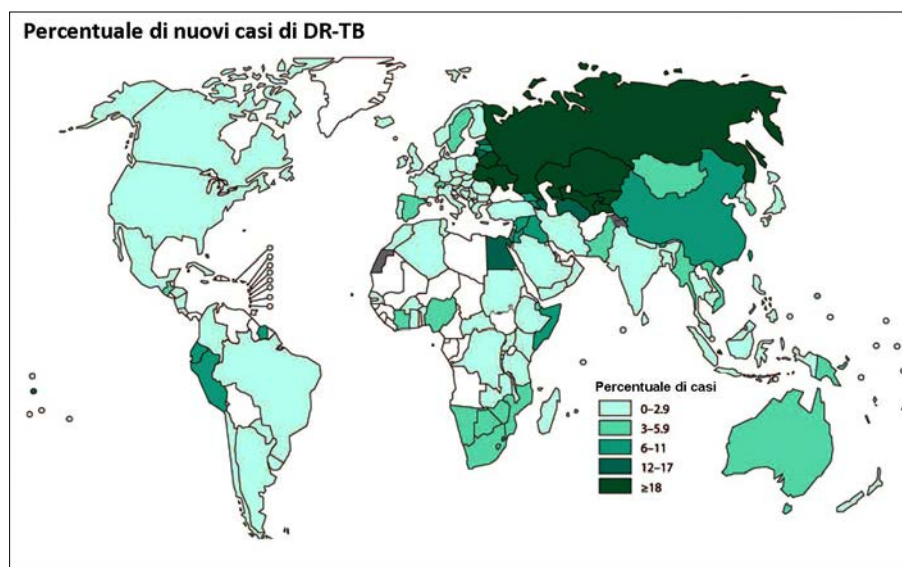


Figura 1. Percentuale di nuovi casi di DR-TB nel mondo (modificata da rif. 1).

- c'è stato un contatto con un soggetto che potrebbe avere una forma multiresistente, come ad esempio un paziente in cui si è osservato un fallimento della terapia, o con qualcuno che è deceduto a seguito dell'infezione tubercolare
- in un bambino che non risponde alla terapia convenzionale, nonostante una provata aderenza alla terapia stessa
- in un bambino già trattato in precedenza per TB che presenta una riaccensione della malattia.

In tutti i casi sospetti di multiresistenza, il percorso diagnostico dovrà essere condotto nel più breve tempo possibile, prima con tecniche rapide e poi con la coltura in vitro tradizionale. Non esistono, al momento, indicazioni definite circa l'opportunità di iniziare un trattamento di profilassi nei bambini asintomatici che abbiano avuto contatti con soggetti affetti da TB multiresistente. In questi casi è indicato uno stretto monitoraggio che consenta la diagnosi precoce e una terapia mirata, nel caso in cui si verificassero i criteri della malattia.

Diagnosi

Il percorso diagnostico della DR-TB è analogo e presenta le medesime difficoltà di qualsiasi forma tubercolare sensibile ai farmaci di prima linea.

I fattori di rischio principali per la trasmissione dell'infezione sono:

- coabitazione o stretto contatto con un paziente con diagnosi di TB, in particolare se con forma polmonare attiva con positività alla microscopia diretta su campione o colturale
- età inferiore ai 5 anni
- sieropositività per HIV
- malnutrizione grave

Gli aspetti clinici e diagnostici della TB in età infantile sono stati recentemente rivisti in una FAD di *Quaderni acp* alla quale si rimanda per ulteriori approfondimenti [9]. Naturalmente il passaggio diagnostico fondamentale è l'isolamento del micobatterio, con il test rapido e la coltura tradizionale che consentono l'individuazione di resistenze e sensibilità dei ceppi isolati. L'esame rapido con tecniche di biologia molecolare è in grado di dare in poche ore una risposta sia sulla presenza del micobatterio che sulle principali resistenze ai farmaci. La ricerca può essere fatta su espettorato (o con sputo indotto nei bambini più piccoli) o aspirato gastrico, biopsia o agoaspirato in presenza di adenopatie o, a seconda dei casi, con raccolta di campioni organici nei quali il micobatterio può essere ritrovato e coltivato (urine, essudato pleurico, pericardico, ascite, liquor). Nella **Figura 2** sono ri-

assunti i passaggi che portano alla diagnosi di DR-TB.

Principi di terapia

Gli schemi di terapia per le forme di DR-TB nei bambini sono sovrapponibili a quelli usati negli adulti. I dati della letteratura pediatrica sono, infatti, ancora scarsi e le associazioni ottimali per la terapia combinata e la durata del trattamento non ancora definiti. Tuttavia, quando si sospetti una forma multiresistente, è opportuno iniziare subito la terapia poiché la mortalità nei casi non trattati o trattati in maniera non adeguata è elevata. La durata del trattamento dipenderà poi dalla storia clinica, dai farmaci utilizzati e dalla risposta alla terapia stessa.

L'uso del regime terapeutico abbreviato (9-12 mesi) è riservato ai bambini mai trattati in precedenza per TB con farmaci di seconda linea o a coloro nei quali la resistenza a questi farmaci o ai fluorochinoloni è stata esclusa. La WHO consiglia un periodo di trattamento intensivo di almeno 8 mesi e una durata complessiva non inferiore ai 10 mesi [10]. Il trattamento prolungato prevede anch'esso una fase intensiva

di non meno di 8 mesi, e una durata complessiva di 20 mesi, modulabile in base alla risposta clinica [8].

Nella scelta dei farmaci da usare bisognerebbe farsi guidare dall'antibiogramma quando disponibile. Tuttavia, nei bambini per motivi tecnici relativi alla raccolta dei campioni non sempre è possibile isolare e testare la sensibilità del micobatterio; in questi casi è opportuno utilizzare lo schema terapeutico adottato per l'adulto probabile fonte di contagio:

- nelle forme resistenti alla sola isoniazide è consigliabile associare l'etambutolo che appare ben tollerato in età pediatrica;
- nelle forme di resistenza estensiva è da valutare l'associazione di un fluorochinolone;
- nelle forme multiresistenti, è sempre sconsigliato associare un solo nuovo principio attivo a quelli già usati precedentemente.

La sensibilità ai fluorochinoloni e ai farmaci iniettabili di seconda linea deve essere sempre testata, perché la resistenza a

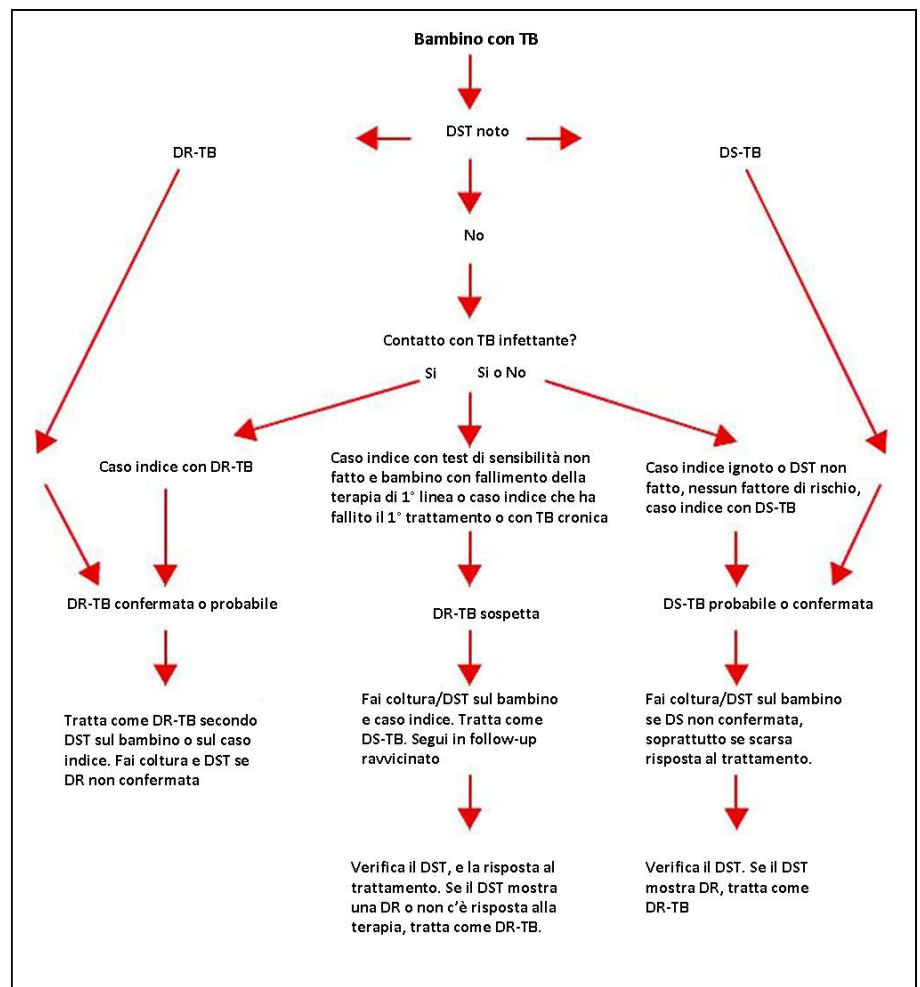


Figura 2. Algoritmo diagnostico della DR-TB nel bambino (modificata da rif. 10). TB: tubercolosi; DR: drug resistant – resistente ai farmaci; DS: drug susceptible – sensibile ai farmaci; DST: drug susceptibility test – test di sensibilità ai farmaci.

uno di questi agenti implica l'uso di schemi terapeutici più complessi.

La costruzione di un regime terapeutico appropriato si basa sulla combinazione di almeno quattro farmaci appartenenti alle classi farmacologiche (Gruppi 1-4 secondo WHO 2014 o Gruppi A-C secondo WHO 2016) descritte in **Tabella 1** [8,10]. È appropriato comunque usare più farmaci di prima linea qualora la loro efficacia sia stata provata sulla base dell'antibiogramma o dei test molecolari. I farmaci inseriti nell'ultima categoria (Gruppo 5 o Gruppo D) possono essere presi in considerazione nelle forme estensivamente resistenti, tenendo presente che non esistono standard per testare la sensibilità e di conseguenza l'efficacia di questi chemioterapici sul micobatterio.

Monitoraggio del trattamento

I bambini trattati per DR-TB devono eseguire controlli mensili nelle prime fasi della terapia. Ad ogni controllo sono indagate la sintomatologia, l'aderenza al trattamento e la presenza di effetti collaterali specifici per i farmaci utilizzati. Il dosaggio

dei farmaci deve essere progressivamente adeguato al peso del bambino. La risposta alla terapia va monitorata tenendo conto non solo della risposta clinica, ma anche di quella radiologica e colturale. La microscopia dell'escreato deve essere fatta mensilmente sino a negatività del vetrino su tre campioni consecutivi. Successivamente, la coltura va ripetuta ogni 2-3 mesi. Si considera un *fallimento* della terapia nei pazienti nei quali dopo 5 mesi o più di trattamento la coltura è ancora positiva. Per *abbandono* si intendono i casi nei quali il trattamento è stato interrotto per due o più mesi. Il *successo* terapeutico implica il completamento del ciclo terapeutico, accompagnato dalla negatività degli esami colturali.

Criticità

Esistono alcuni importanti limitazioni che possono ostacolare il successo della terapia di una DR-TB. Molti dei farmaci utilizzati come trattamento di seconda linea non sono disponibili in formulazione pediatrica; questo può creare problemi di sotto- o sovradosaggio o di scarsa aderenza se il farmaco è difficile da somministrare o se ha

un sapore particolarmente sgradevole. Gli schemi terapeutici, anche nelle forme più brevi, sono comunque lunghi ed è del tutto possibile che il bambino – e ancor più l'adolescente – rifiuti di prendere un numero elevato di farmaci per un periodo così lungo. Gli effetti collaterali possono costituire un problema ulteriore, anche se i dati disponibili indicano una migliore tolleranza della terapia nel bambino rispetto all'adulto.

Conclusioni

La diagnosi della DR-TB costituisce un problema clinico di crescente rilevanza anche in età pediatrica, e per tutta la durata del trattamento è necessario mantenere uno stretto monitoraggio dell'aderenza alle prescrizioni, degli effetti collaterali, dell'andamento clinico e delle eventuali ricadute o fallimenti. Resta ancora aperto un ampio campo di ricerca per chiarire ulteriormente quali siano i farmaci, i tempi e le modalità di somministrazione più adeguati all'età pediatrica.

✉ fabio.capello@auslromagna.it

TABELLA 1. Farmaci per il trattamento della DR-TB (modificata da rif. 8,10)

GRUPPO FARMACOLOGICO (WHO, 2014)	FARMACO	GRUPPO FARMACOLOGICO (WHO, 2016)	FARMACO
Gruppo 1: farmaci orali di prima linea	Etambutolo Pirazinamide	Gruppo A: fluorochinoloni	Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina
Gruppo 2: farmaci iniettabili	Amikacina Kanamicina Capreomicina	Gruppo B: farmaci iniettabili di seconda linea	Amikacina Kanamicina Capreomicina (Streptomina)
Gruppo 3: fluorochinoloni	Ofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina	Gruppo C: ulteriori farmaci di seconda linea	Etionamide/protionamide Cicloserina/terizidone Linezolid Clofazimina
Gruppo 4: farmaci orali di seconda linea	Etionamide Cicloserina PAS	Gruppo D: farmaci aggiuntivi	D1 Pirazinamide Etambutolo Isoniazide ad alta dose
Gruppo 5: farmaci di terza linea di efficacia incerta (non raccomandati dall'OMS per l'uso di routine nei pazienti con MDR-TB)	Isoniazide ad alta dose Linezolid Amoxi-clavulanato Claritromicina Tioacetazone Imipenem-cilastatina Clofazimina		D2 Bedaquilina Delamanide
			D3 Acido p-aminosalicilico Imipenem-cilastatina Meropenem Amoxi-clavulanato (Tioacetazone)

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. www.who.int/tb/publications/C2_2017_GLOBAL_FACTSHEET.pdf
2. Pontali E, Visca D, Centis R, et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:244-52.
3. Padmapriyadarsini C, Das M, Burugina Nagaraja S, et al. Is chemoprophylaxis for child contacts of drug-resistant TB patients beneficial? A systematic review. *Tuberc Res Treat* 2018 Apr 2;2018:3905890.
4. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22:3-6.
5. Cruz AT, Garcia-Prats AJ, Furin J, Sedolon JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(8):831-4.
6. Kodmon C, van den Boom M, Zucs P, et al. Childhood multidrug-resistant tuberculosis in the European Union and European Economic Area: an analysis of tuberculosis surveillance data from 2007 to 2015. *Euro Surveill* 2017;22(47).
7. WHO. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(04/05):33-44.
8. WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016.
9. Farneti M, Farneti C. La tubercolosi nell'infanzia: cosa deve ancora sapere e saper fare il pediatra. *Quaderni acp* 2017;24:3-10.
10. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2014.